

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252338

· 论著 ·

新生儿早发型败血症风险预测模型的系统评价

吴青青¹, 李如月¹, 闫英琪², 王滢滢³, 张双丽³, 乔建红^{1,4}

[1. 山东大学护理与康复学院, 山东 济南 250012; 2. 山东第一医科大学护理学院, 山东 济南 250117; 3. 山东第二医科大学护理学院, 山东 潍坊 261053; 4. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)门诊部, 山东 济南 250014]

[摘要] 目的 系统评价新生儿早发型败血症(EOS)风险预测模型,旨在为模型的构建、优化及临床选择合适的预测模型提供参考依据。方法 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang Data、CBM 和 VIP 数据库,收集新生儿 EOS 风险预测模型的相关研究,检索时限为建库至 2025 年 1 月 18 日。由两名研究人员独立筛选文献、提取数据,并应用 PROBAST 工具对纳入文献的质量进行评估,意见不一致时与第三方协商解决。结果 共纳入 14 篇文献,包括 19 个风险预测模型。纳入模型的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.71~0.999。预测因子数量为 3~21 个,常见的预测因子包括胎龄小、低出生体重、1 分钟 Apgar 评分、新生儿体温异常、胎膜早破时间延长、羊水浑浊、母体 B 族链球菌感染、母体绒毛膜羊膜炎、新生儿降钙素原和 C 反应蛋白升高等。模型整体偏倚风险高,主要因为分析领域的结局变量事件数不足、缺失数据处理不当、基于单因素分析筛选预测因子、缺乏模型性能评估以及模型过拟合。结论 新生儿 EOS 风险预测模型尚处于发展阶段,尽管现有模型整体预测性能较好,但整体质量有待改进。未来建模可遵循 PROBAST 和 TRIPOD 规范降低偏倚风险,探索多种建模方法的组合,并重点加强外部验证和本土化应用,以提升模型的临床可用性与推广价值。

[关键词] 新生儿败血症; 早发型败血症; 风险; 预测模型; 系统评价**[中图分类号]** R181.3⁺2 R722.13⁺1

Risk prediction models for neonatal early-onset sepsis: a systematic review

WU Qingqing¹, LI Ruyue¹, YAN Yingqi², WANG Yingying³, ZHANG Shuangli³, QIAO Jianhong^{1,4} (1. School of Nursing and Rehabilitation, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. School of Nursing, Shandong First Medical University, Jinan 250117, China; 3. School of Nursing, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China; 4. Department of Outpatient, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University [Shandong Provincial Qianfoshan Hospital], Jinan 250014, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the risk prediction models for neonatal early-onset sepsis (EOS), aiming to provide reference for the construction and optimization of models, as well as for clinical selection of appropriate prediction models. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, China Biology Medicine disc (CBM), and VIP databases were retrieved, and studies relevant to neonatal EOS risk prediction models were collected. The retrieval period was from the inception of the database to January 18, 2025. Two researchers independently screened literatures, extracted data, and evaluated the quality of the included literatures using PROBAST tool. Any disagreements were resolved through consultation with a third reviewer. **Results** A total of 14 literatures were included in analysis, containing 19 risk prediction models. The area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of the included model ranged 0.71~0.999. The number of prediction factors ranged 3~21. Common prediction factors included young gestational age, low birth weight, 1-minute Apgar score, abnormal neonatal temperature, prolonged prema-

〔收稿日期〕 2025-04-03

〔基金项目〕 山东省护理学会科研课题(SDHLKTQ202201); 山东省研究型医院协会科研基金项目(1330022005)

〔作者简介〕 吴青青(1999-),女(汉族),贵州省遵义市人,硕士研究生在读,主要从事临床护理、慢病护理研究。

〔通信作者〕 乔建红 E-mail: 1969144595@qq.com

ture rupture of membranes, amniotic fluid turbidity, maternal Group B streptococcal infection, maternal chorioamnionitis, as well as elevated levels of procalcitonin and C-reactive protein in neonates. The risk of model overall bias was high, mainly due to insufficient number of outcome variable events in the analysis field, improper processing of missing data, screening of prediction factors based on univariate analysis, lacking model performance evaluation, and overfitting of model. **Conclusion** The neonatal EOS risk prediction model is still at the development stage. Although the current prediction models have better overall predictive performance, the overall quality needs to be improved. Future modeling can follow the PROBAST and TRIPOD specifications to reduce bias risk, explore the combination of multiple modeling methods, and focus on strengthening external validation and localized application to enhance the clinical applicability and promotion value of the model.

[Key words] neonatal sepsis; early-onset sepsis; risk; prediction model; systematic review

早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)是指在新生儿出生后 72 h 内,由细菌、真菌等致病菌侵入血液或脑脊液等无菌腔隙所引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[1-2]。新生儿败血症是新生儿死亡的主要原因之一,其发病率为 2 202/10 万存活新生儿,病死率为 11%~19%^[3-4]。尽管临床普遍采用血培养作为 EOS 诊断的“金标准”,但在疑似 EOS 中血培养阳性率仅约 4%,且存在周转时间长、灵敏度较低等局限性,可能导致新生儿面临治疗延迟风险^[5]。我国当前的新生儿败血症管理指南^[5]建议,对疑似 EOS 的新生儿,在采集病原学标本后即刻开始经验性抗菌药物治疗,这可能导致许多未感染的新生儿接受不必要的抗菌药物暴露。抗菌药物过度使用不仅增加医疗成本、促进耐药性产生,还与新生儿远期发生肥胖、哮喘、特应性皮炎及注意力缺陷多动障碍等疾病相关^[6]。基于此,国内外已有多项研究探讨 EOS 的危险因素,并构建了相应的风险预测模型。然而,由于不同模型预测效能存在差异、缺乏外部验证等原因,这些模型能否在临床实践中推广应用仍存疑虑。目前尚缺乏对现有模型质量和适用性的系统性、横向比较的综述性研究。因此,本研究对国内外现有 EOS 风险预测模型进行系统评价,以期为临床医务人员选择合适的预测模型提供建议,并为 EOS 相关预测模型的构建和应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①研究对象为确诊为 EOS 足月儿或早产儿等的所有新生儿群体;②研究内容为 EOS 风险预测模型的构建,具有完整的建模过程;③研究类型包括队列研究、病例对照研究;④中、英文研究。排除标准:①基于系统评价或 Meta 分析构建的预测模型;②预测模型最终预测因

子≤2 个;③重复发表、无法获取全文的研究。

1.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang Data、CBM 和 VIP 数据库,检索时限均为建库至 2025 年 1 月 18 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括:新生儿、早产儿、婴儿、新生儿重症监护室、低体重出生儿、败血症、早发型败血症、早发型败血症、预测工具、风险预测、风险分层、风险评估、预测因子、影响因素、影响因子、列线图、机器学习、诺模图、算法等。英文检索词包括: newborn infant*、premature infant*、preterm infant*、neonatal prematurity、neonate*、newborn*、low-birth-weight infant*、infant*、newborn intensive care unit*、NICU、neonatal intensive care unit*、newborn ICU*、neonatal ICU*、neonatal sepsis、neonatal sepses、neonatal early-onset sepsis、neonatal early-onset sepses、neonatal early onset sepsis、prediction model*、stratification、risk assessment、nomogram、machine learning、warning model*、predictor*、model*、ROC curves、prediction tool*、predictive tool*、risk score、risk calculation、AUC、area under the curve、prognostic model*、prediction instrument*、predictive instrument*、influence factor* 等。

1.3 文献筛选与资料提取 将检索得到的文献导入 EndNoteX9,由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并进行交叉核对,若存在争议,则与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读标题及摘要进行初步筛选,删除不相关的文献,然后再全文阅读进行复筛。文献筛选完成后,根据预测模型研究系统评价的关键评估及数据提取清单(critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies, CHARMS)^[7],制定标准化表格用于提取资料。资料提取内容包括第一作者、发表

时间、国家、研究地点、研究设计、研究对象、样本量、病例收集时间、数据来源、候选变量、缺失数据、最终预测因子、建模方法、模型性能、模型呈现形式等。

1.4 纳入研究的偏倚风险和适用性评价 由 2 名研究人员采用预测模型偏倚风险评价工具(prediction model risk of bias assessment tool, PROBAST)^[8-9] 对纳入研究的偏倚风险和适用性进行评价,遇分歧时与第三方协商解决。

1.4.1 偏倚风险评价 偏倚风险评估涵盖研究对象、预测因子、结局和分析 4 大领域,共 20 个信号问题,每个信号问题可用“是(Y)”“可能是(PY)”“可能否(PN)”“否(N)”或“不清楚(NI)”来回答;如果在一个领域中所有回答均为“是(Y)/可能是(PY)”,即表示该领域为低偏倚风险;若有一个“否(N)”或“可能否(PN)”,即判定该领域存在高偏倚风险;若有任意一个回答“不清楚(NI)”,则该领域的偏倚风险视为不清楚。若所有领域均为低偏倚风险,则认为该研究总体为低偏倚风险,以此类推。

1.4.2 适用性评价 适用性评价涵盖研究对象、预测因子和结果 3 个领域,各个领域按照适用性高、适用性低、适用性不清楚进行评价。如果每个领域适用性高,则该研究总体适用性高,以此类推。评价过程与偏倚风险评价类似。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初步检索共获得文献

表 1 EOS 风险预测模型的系统评价纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literatures for systematic evaluation on EOS risk prediction model

纳入研究	发表年份	国家	研究设计	病例收集时间(年)	模型类型	研究对象	研究地点
Puopolo 等 ^[10]	2013 年	美国	①	1995—2007	E + V	≥34 周的 EOS 新生儿和健康新生儿	加州和马萨诸塞州 14 所医院
van der Ham 等 ^[11]	2014 年	荷兰	②	2009—2011	E + V	妊娠 34 ⁺⁰ ~37 ⁺⁰ 周发生晚期早产胎膜早破的孕妇及其新生儿	荷兰 8 所学术医院和 52 所非学术医院
López-Martínez 等 ^[12]	2019 年	哥伦比亚	①	2016—2017	E	EOS 活产新生儿和健康新生儿	哥伦比亚卡塔赫纳的克雷瑟医院
Palatnik 等 ^[13]	2019 年	美国	①	2011—2015	E	胎龄为 23 ⁺¹ ~31 ⁺⁶ 周被诊断为 EOS 的新生儿和同一时间窗口出生且未确诊的新生儿	美国西北纪念医院
Hu 等 ^[14]	2021 年	中国	①	2018—2019	E	胎龄 <37 周的早产儿	中国医科大学附属盛京医院
冀敏等 ^[15]	2022 年	中国	①	2018—2021	E	新生儿重症监护病房(NICU)EOS 新生儿和健康新生儿	安阳市妇幼保健院
Stocker 等 ^[16]	2022 年	瑞士	②	-	E + V	妊娠 ≥34 周出生的新生儿,因在出生后疑似 EOS 而接受抗菌药物治疗	荷兰、加拿大、捷克共和国和瑞士的 17 个中心
魏欣雨等 ^[17]	2023 年	中国	①	2020—2022	E + V	新生儿科住院治疗的 EOS 早产儿和非 EOS 早产儿	郑州大学第一附属医院

4 631 篇,去重后获得 3 163 篇文献,逐步筛选最终纳入 14 篇文献^[10-23],见图 1。

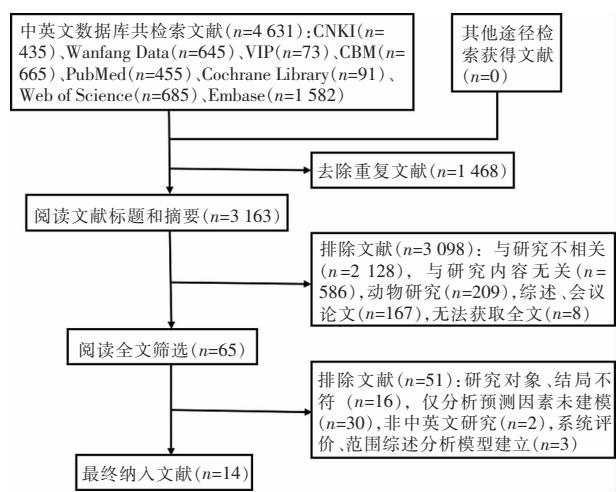


图 1 EOS 风险预测模型的系统评价文献筛选流程图

Figure 1 Flowchart of literature screening for systematic evaluation on EOS risk prediction model

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的文献中,7 篇^[14-15,17,19-22] 来自中国,2 篇^[10,13] 来自美国,其余分别来自荷兰^[11]、哥伦比亚^[12]、瑞士^[16]、津巴布韦^[18] 和越南^[23]。近 5 年发表的文献共 10 篇^[14-23]。研究设计方面,10 项研究^[10,12-15,17-19,21,23] 采用病例对照设计,4 项研究^[11,10,20,22] 采用队列设计。本次研究共纳入 19 个预测模型,其中 1 项研究^[22] 建立了 ≥2 个预测模型。见表 1。

续表 1 (Table 1, Continued)

纳入研究	发表年份	国家	研究设计	病例收集时间(年)	模型类型	研究对象	研究地点
Neal 等 ^[18]	2023 年	津巴布韦	①	2019—2020	E	妊娠≥32 周,出生体重≥1 500 g 的 EOS 和非 EOS 新生儿	津巴布韦萨利-穆加贝中心医院
杨添添等 ^[19]	2024 年	中国	①	2022 年 1—6 月	E + V	出生胎龄≥34 周的 EOS 和非 EOS 新生儿	郑州大学第一附属医院
弓培慧等 ^[20]	2024 年	中国	③	2020—2021	E + V	EOS 新生儿	山西省儿童医院
丁杨等 ^[21]	2024 年	中国	①	2020—2022	E	EOS 新生儿和非 EOS 新生儿	无锡市妇幼保健院
Tan 等 ^[22]	2024 年	中国	③	2023 年 1—12 月	E + V	确诊为 EOS 且数据完整或缺失数据少于总数 30% 的新生儿	亳州市人民医院新生儿重症监护室
Tran 等 ^[23]	2024 年	越南	①	2020—2022	E + V	EOS 新生儿以及同科室同日出生、无 EOS 或感染迹象/诊断的新生儿	越南芹苴妇产科医院

注:①病例对照研究,②前瞻性队列研究,③回顾性队列研究;E 为模型开发,E + V 为模型开发及验证;- 表示未报告。

2.3 预测模型的建立 研究总样本量为 116~2 628 例。候选变量为 11~36 个,多采用单因素、多因素分析进行筛选,4 项研究^[11,14,16,23]采用逐步回归,2 项研究^[18,22]分别采用文献回顾、德尔菲和 LASSO 回归。对于连续性变量的处理,2 项研究^[13,21]采取分类转换,其余研究均保持变量的连

续性。对于缺失数据的处理,仅 3 项研究^[14,16,22]报告了缺失数据例数及处理方式,分别采取直接排除和众数/中位数插补法。在建模方法方面,共 11 项研究^[10-11,13-15,17-21,23]采用 logistic 回归的方法建模,3 项研究^[12,16,22]采用机器学习法建模,其中 Tan 等^[22]采取 6 种不同的机器学习算法来选取最优模型。见表 2。

表 2 新生儿 EOS 风险预测模型的建立

Table 2 Construction of risk prediction models for neonatal EOS

纳入研究	候选变量		样本总量		缺失数据		建模方法	变量筛选
	个数	处理方法	数量 (例)	结果事件数 (例)	数量 (例)	处理方法		
Puopolo 等 ^[10]	-	保持连续性	1 413	350	-	-	LR	单因素、多因素分析
van der Ham 等 ^[11]	13	保持连续性	970	33	-	回归插补、排除缺失比例高的变量	LR	逐步回归法
López-Martínez 等 ^[12]	36	保持连续性	555	186	-	-	机器学习法:ANN	单因素分析
Palatnik 等 ^[13]	16	保持连续性 分类转换	779	40	-	-	LR	单因素、多因素分析
Hu 等 ^[14]	18	保持连续性	156	65	133	直接排除	LR	单因素分析、向后逐步回归法
冀敏等 ^[15]	11	保持连续性	189	63	-	-	LR	单因素、多因素分析
Stocker 等 ^[16]	28	保持连续性	1 685	28	25	直接排除	机器学习法:RF	向后逐步回归法
魏欣雨等 ^[17]	15	保持连续性	344	99	-	-	LR	单因素、多因素分析
Neal 等 ^[18]	22	保持连续性	2 628	297	-	多重插补法	LR	德尔菲法、文献回顾
杨添添等 ^[19]	16	保持连续性	769	107	-	-	LR	单因素、多因素分析
弓培慧等 ^[20]	13	保持连续性	124	124	-	-	LR	单因素、多因素分析
丁杨等 ^[21]	22	二分类转换	116	66	-	-	LR	单因素、多因素分析
Tan 等 ^[22]	18	保持连续性	430	106	164	众数/中位数 插补	机器学习法:Cat- Boost、RF、XGBoost、 MLP、SVM、LR	LASSO 回归
Tran 等 ^[23]	23	保持连续性	225	75	-	-	LR	单因素分析、逐步回归法

注:- 表示未报告,LR 表示 logistic 回归,ANN 表示深度神经网络算法,LASSO 表示套索回归,CatBoost 表示分类提升算法,RF 表示随机森林,XGBoost 表示极限梯度提升算法,MLP 表示多层感知器,SVM 表示支持向量机算法。

2.4 预测模型的性能和预测因子 14 篇文献报告了 19 个新生儿 EOS 风险预测模型。在模型验证方面,8 项研究^[10-11,16-17,19-20,22-23]为模型建立及内部验证,6 项研究^[12-15,18,21]仅模型建立。在模型区分度方面,13 项研究^[10-20,22-23]采用受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)来评价模型区分度,建模 AUC 值在 0.71~0.999。其中,4 项研究^[17,19-20,22]报告了验模 AUC,为 0.782~0.975;7 项研究^[12,14,18,20-23]报告了模型的灵敏度(65%~

90.8%)和特异度(74%~97.8%);3 项研究^[12,21-22]报告了准确度(83.1%~92.6%)。在模型校准度方面,7 项研究^[10-11,13-14,17,19,23]报告了 Hosmer-Lemeshow 检验,6 项研究^[11,17-18,20,22-23]采用校准曲线进行评估,4 项研究^[17,19,22-23]报告了临床决策曲线,2 项研究^[11,20]报告了 Brier 得分。模型最终呈现形式为列线图、机器学习所构建的模型以及 Logit 公式。预测模型最终纳入的预测因子数为 3~21 个,主要包括新生儿自身因素和母体相关因素,见表 3。

表 3 新生儿 EOS 风险预测模型的性能及预测因子

Table 3 Performance and prediction factors of neonatal EOS risk prediction model

纳入研究	模型性能			验证方法	最终预测因子		模型呈现形式
	AUC/C-index	校准方法	A/B/C(%)		个数	预测因子	
Puopolo 等 ^[10]	0.80	H-L 检验	-	内部验证	5	新生儿:胎龄 母亲:GBS 感染情况、产时最高体温、PROM 时间延长和产时抗菌药物使用情况	-
van der Ham 等 ^[11]	0.71	H-L 检验、 校准曲线、 Brier 得分	-	内部验证	4	母亲:年龄、CRP 水平、体温和 GBS 培养 阳性	Logit 公式
López-Martínez 等 ^[12]	0.925	-	A=80.3%;B=90.4%;C=83.1%	无	21	新生儿:出生体重、1 分钟 Apgar 评分、早 产、呼吸窘迫和胎龄 母亲:首次性行为年龄、青少年母亲、医保 类型、居住地、婚姻状况、教育程度、开始婚 姻生活年龄是否<16 岁、生产次数、剖宫产 次数、PROM 时间延长、绒毛膜羊膜炎、发 热、性传播疾病史、妊娠期 UTIs、是否至少 进行 5 次产检和酵母菌感染	多层感知 器神经网 络架构
Palatnik 等 ^[13]	0.81	H-L 检验	-	无	4	新生儿:胎龄较小和出生体重较轻 母亲:产时发热和 AFT	-
Hu 等 ^[14]	0.968	H-L 检验	A=90.8%;B=97.8%;C:-	无	4	新生儿:5 分钟 Apgar 评分、CRP、PCT 和 IL-6	Logit 公式
冀敏等 ^[15]	0.925	-	-	无	3	新生儿:早产和出生时 Apgar 评分 母亲:绒毛膜羊膜炎	-
Stocker 等 ^[16]	0.834	-	-	交叉验证	未具体说明,但列出了前 15 个重要预测因子	新生儿:CRP、WBC、血小板、PCT、胎龄、出生体重、动脉脉血 pH、1 分钟、5 分钟、10 分钟 Apgar 评分、硬膜外麻醉、外周循环障碍、心动过速、肌张力低下或惊厥和体温不稳定	-
魏欣雨等 ^[17]	建模:0.925;验模: 0.796	H-L 检验、 校准曲线、 DCA	-	内部验证	5	新生儿:胎龄、产房气管插管和生后首日 ALB 母亲:AFT 和绒毛膜羊膜炎	列线图
Neal 等 ^[18]	0.74	校准曲线	A=65%;B=74%;C:-	无	8	新生儿:体温、RR、活动度、胸壁凹陷、呼吸 呻吟声 母亲:产前发热、AFT、PROM 时间延长	Logit 公式
杨添添等 ^[19]	建模:0.834;验模: 0.782	H-L 检验、 DCA	-	内部验证	10	新生儿:胎龄、出生体重、体温异常、WBC、 PCT、CRP 和呼吸机应用 母亲:GBS 感染、产前应用抗菌药物、PROM ≥ 18 h	列线图

续表 3 (Table 3, Continued)

纳入研究	模型性能			验证方法	最终预测因子		模型呈现形式
	AUC/C-index	校准方法	A/B/C(%)		个数	预测因子	
弓培慧等 ^[20]	建模:0.88;验模:0.886	Brier 得分、校正曲线	A=69.2%;B=93.9%;C:-	内部验证	6	新生儿:反应差、1分钟 Apgar 评分、性别、肺炎和黄疸 母亲:妊娠高血压	列线图
丁杨等 ^[21]	-	-	A=83.3%;B=92.0%;C=87.1%	无	5	新生儿:早产儿、出生体重和湿肺 母亲:妊娠年龄和产前发热	-
Tan 等 ^[22]	模型一(CatBoost): 建模:0.999; 验模:0.975 模型二(RF): 0.968 模型三(XGBoost): 0.952 模型四(MLP): 0.945 模型五(SVM): 0.930 模型六(LR): 0.926	校准曲线、DCA	模型一(CatBoost): A=88.9%; B=92.6%; C=91.7% 模型二(RF): A=85.2%; B=92.6%; C=90.7% 模型三(XGBoost): A=85.2%; B=92.6%; C=90.7% 模型四(MLP): A=81.5%; B=90.1%; C=88.0% 模型五(SVM): A=74.1%; B=92.6%; C=88.0% 模型六(LR): A=77.8%; B=88.9%; C=86.1%	交叉验证	7	新生儿:RR、PCT、鼻塞、黄染、WBC 和发热 母亲:AFT	采用机器学习法构建的模型
Tran 等 ^[23]	0.913	H-L 检验、校准曲线、DCA	A=82.7%;B=83.3%;C:-	内部验证	8	新生儿:1分钟 Apgar 评分<7 分和早产 母亲:生殖道感染、妊娠期 UTIs、妊娠期高血压、体重增加不足、PROM≥18 h 和 AFT	列线图

注:C-index 表示 C 指数;CatBoost 表示分类提升算法,RF 表示随机森林,XGBoost 表示极限梯度提升算法,MLP 表示多层感知器,SVM 表示支持向量机算法,LR 表示 logistic 回归;A 表示灵敏度,B 表示特异度,C 表示准确度;H-L 检验表示 Hosmer Lemeshow 检验;DCA 表示决策曲线分析;-表示未报告;CRP 表示 C 反应蛋白,WBC 表示白细胞计数,PCT 表示降钙素原,ALB 表示血清清蛋白,GBS 表示 B 族链球菌,RR 表示呼吸频率,AFT 表示羊水浑浊,UTIs 表示尿路感染,PROM 表示胎膜早破,IL 表示白细胞介素。

2.5 偏倚风险和适用性评价结果

2.5.1 偏倚风险评价结果 纳入研究的总体偏倚风险较高。①与研究对象相关的偏倚。6 项研究^[12,14-15,17,20,22]被评为高偏倚风险,原因是数据来自回顾性研究,且该类数据的最初目的不是用于构建预测模型。②与预测因子有关的偏倚。5 项研究^[12,15,17,21-22]未说明评估者是否在不知晓临床结局的情况下评估预测因子,风险不明确。③与研究结果有关的偏倚。2 项研究^[10,16]被评为高偏倚风险或不清楚,主要问题包括研究对象的结局定义和判定方式可能不一样、未说明评估者在确定结果时是否清楚预测因子情况,且未报告预测因子评测和临床结局确定之间的时间间隔信息。④与分析有关的偏倚。13 篇研究被评为高偏倚风险或不清楚,主要包括以下原因:12 篇研究^[11-17,19-23]在模型开发中每

个自变量的事件数(events per variable, EPV)<20,样本量不足;10 项研究^[10,12-15,17,19-21,23]采用了单因素分析法筛选变量,变量筛选方法不合适;2 项研究^[13,21]对变量进行分类转换,变量处理方法不当;11 项研究^[10-13,15,17-21,23]未报告是否存在缺失数据,2 项研究^[14,16]直接排除缺失数据的病例,缺失数据处理不妥;4 项研究^[12,15-16,21]未报告校准方法,1 项研究^[21]未报告 AUC,模型性能评价指标不完整;4 项研究^[10,12,15,21]未考虑模型欠拟合、过拟合等问题;6 项研究^[12-15,18,21]仅开发模型,缺乏模型验证。

2.5.2 适用性评价结果 所纳入的 14 项研究中,van der Ham 等^[11]的研究对象为妊娠 34⁺⁰~37⁺⁰周之间出现早产胎膜早破且胎膜破裂后 24 h 内未分娩的单胎或双胎妊娠妇女,适用性受限,其余 13 项研究在各领域和总体上适用性均较好。见表 4。

表 4 纳入研究偏倚风险与适用性评价结果

Table 4 Evaluation results of bias risk and applicability of included studies

纳入研究	偏倚风险				适用性				总体	
	研究对象	预测因子	结局	分析	研究对象	预测因子	结局	偏倚风险	适用性	
Puopolo 等 ^[10]	—	—	+	?	—	—	—	+	—	
van der Ham 等 ^[11]	—	—	—	+	+	—	—	+	+	
López-Martínez 等 ^[12]	+	?	—	+	—	—	—	+	—	
Palatnik 等 ^[13]	—	—	—	+	—	—	—	+	—	
Hu 等 ^[14]	+	—	—	+	—	—	—	+	—	
冀敏等 ^[15]	+	?	—	+	—	—	—	+	—	
Stocker 等 ^[16]	—	—	?	+	—	—	—	+	—	
魏欣雨等 ^[17]	+	?	—	+	—	—	—	+	—	
Neal 等 ^[18]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
杨添添等 ^[19]	—	—	—	+	—	—	—	+	—	
弓培慧等 ^[20]	+	—	—	?	—	—	—	+	—	
丁杨等 ^[21]	—	?	—	+	—	—	—	+	—	
Tan 等 ^[22]	+	?	—	+	—	—	—	+	—	
Tran 等 ^[23]	—	—	—	+	—	—	—	+	—	

注:—表示低偏倚风险/适用性高;+ 表示高偏倚风险/适用性低;? 表示偏倚风险/适用性不清楚。

3 讨论

3.1 新生儿 EOS 风险预测模型虽具有良好的预测性能,但整体偏倚风险较高。本研究纳入的 14 篇文献中 18 个预测模型的 $AUC > 0.7$ (余 1 个模型未报道 AUC),显示其预测性能良好,但总体偏倚风险较高。具体而言:①研究对象领域。高偏倚风险主要源于回顾性研究,其调查方式可能引入信息偏倚,削弱了预测因子与结局变量间关联的可信度,未来应优先开展前瞻性研究以构建高质量的预测模型。②预测因子领域。部分研究未报告预测因子评估过程是否实施盲法,难以判断是否存在观察者偏倚。为避免可能的高估偏差,建议未来研究明确实施并详细报告盲法评估流程。③研究结果领域。偏倚主要因结局定义和判定方法不一致、预测因子评估和结局测量之间的时序不明确所致,可能导致结局误分类偏倚和因果推断能力下降。未来研究应明确统一结局定义与判定标准,尽量前瞻性收集数据并加强质量控制。④分析领域。主要包括结局事件不足、未报告变量处理方法及缺失数据信息、采用单因素分析筛选预测因子、模型性能评估不全面,以及未考虑模型拟合问题等。根据 PROBAST 指南^[8-9],为有效控制模型开发中的过拟合风险,需确保 $EPV \geq$

20。该标准要求每个候选变量对应至少 20 例阳性结局事件。本研究中,新生儿 EOS 的候选变量预测因子数量较多,难以满足 $EPV > 20$ 的要求,未来研究应纳入充足样本量。单因素分析将具有统计学意义的变量纳入模型,此方法可能无法识别变量间的混杂效应和多重共线性,还可能遗漏重要变量,未来研究应优先选择多变量筛选方法,如正则化回归,并结合临床专业知识和经验确定和删除临床核心变量。两项研究直接排除缺失数据的病例,可能导致选择偏倚和信息丢失,未来研究应报告缺失模式并采用合适的方法处理数据。多项研究未完整报告模型性能,建议未来研究应严格遵循 PROBAST 框架与多变量预测模型声明(transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis, TRIPOD)^[24]进行开发与报告。此外,近半数研究缺乏模型验证,这使得模型的外部效度存疑,未来研究应开发与验证并重,临床转化前需进行内部和外部验证。

3.2 新生儿 EOS 风险预测模型的危险因素 最终模型中包含 3~21 个预测因子,将高频因素整合成了以下三类:宿主易感因素、感染源暴露因素及病原学应答标志物。①宿主易感因素:胎龄较小、低出生体重和早产显著增加新生儿 EOS 风险,这与以往研究^[25-26]结果一致,其机制可能与免疫系统和抗感染

器官发育不成熟有关。Apgar 评分过低提示新生儿出生状况不良(如缺氧),可能反映免疫应答能力较弱,增加感染易感性^[26-27]。Hofer 等^[28]发现,发热、低体温和体温不稳对败血症具有相似的预测价值,约三分之二体温异常的新生儿被证实患有培养确诊的败血症。
②感染源暴露因素:胎膜早破时间延长和羊水浑浊与新生儿 EOS 风险相关,与先前研究^[29-31]结果一致。当胎膜早破延长时间>18 h 时,感染发病率将增加 5~10 倍^[32]。胎膜早破引发的羊水流失可导致子宫壁压力升高,并干扰胎盘-胎儿循环稳态,进而诱发宫腔内感染、胎儿宫内死亡及母体生殖道感染^[32]。羊水浑浊常提示羊膜腔内感染,胎儿吸入受污染的羊水直接增加感染概率。母体 B 群链球菌(GBS)感染和绒毛膜羊膜炎已被证实会显著增加新生儿 EOS 的发生风险^[33-34]。这是可能由于新生儿缺乏 GBS 特异性抗体,易感性较高,在分娩过程中,母体生殖道或直肠内定植的 GBS 可通过直接接触或上行感染途径引发母婴垂直传播^[19,35]。母体产时/产前发热是新生儿 EOS 的预测因子之一,这与其他研究^[32]结果一致。产时发热是绒毛膜羊膜炎的重要临床标志之一,有研究将其作为绒毛膜羊膜炎的替代指标,但由于发热的非特异性,这可能会高估其预测价值并导致假阳性风险,从而降低模型整体判别性能。研究^[36]发现,从所构建的模型中去除母体发热这一替代指标后,预测灵敏度从约 14% 提高到 34%,而特异度从 92% 降至 78%,模型性能得到改善。因此,在将母体发热纳入预测模型时需慎重考虑其临床价值,不能简单将其等同于绒毛膜羊膜炎,以免掩盖真实感染状态。
③病原学应答标志物:本研究显示,降钙素原和 C 反应蛋白是出现频次最高的两种生物标志物,模型显示其对新生儿 EOS 具有良好的预测能力,与多项研究^[37-38]一致。降钙素原在健康状态下水平很低,其对细菌感染具有较高的特异性。细菌感染时,全身组织受内毒素或细胞因子刺激大量释放降钙素原;C 反应蛋白作为急性时相蛋白,对炎症反应敏感,二者均可有效反映 EOS 相关的全身性炎症状态。我国 EOS 主要病原体为大肠埃希菌和 GBS^[39],故将降钙素原和 C 反应蛋白作为 EOS 的辅助诊断标志物可提高模型预测效能。因此,医护人员了解新生儿 EOS 的重要预测因子,不仅有助于早期识别高危新生儿,同时为及时采取干预措施和制定个体化治疗方案提供关键依据。

3.3 新生儿 EOS 风险预测模型尚处于发展阶段 本研究表明,新生儿 EOS 风险预测模型的研究起步

较晚,目前仍处于探索阶段。尽管国外已基于母体与新生儿相关因素开展了多项大样本研究,但由于建模人群的种族差异及病原体流行特征不同,这些模型在我国新生儿群体中的适用性尚不明确。此外,本研究纳入的预测模型多基于单中心回顾性数据构建,普遍缺乏外部验证,导致其临床转化受限,难以有效辅助医护人员早期识别 EOS 高危新生儿。近年来,机器学习算法(如随机森林、极限梯度提升算法)在预测模型构建中展现出优越性,但本研究纳入文献的建模方法仍以 logistic 回归为主,提示人工智能技术在 EOS 风险预测中的应用亟待拓展。基于此,未来需开展多中心、前瞻性队列研究,结合我国围产期管理特点及病原谱特征,利用深度学习技术整合数据,构建本土化、可操作性强的 EOS 风险预测模型,并对现有模型进行临床验证与优化。

3.4 本研究对临床的启示

研究^[3-4]发现,EOS 的病死率达 11%~19%,早期识别和及时干预对降低其严重并发症和病死率至关重要。然而,在临床实践中,基于临床诊断的 EOS 病例显著多于血培养确诊者。微生物学确诊的 EOS 发病率为 0.5%~1.2%,但美国疾病预防与控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)调查数据显示,5%~8% 的足月儿和晚期早产儿接受了经验性抗菌药物治疗^[40],这种情况给临床决策带来挑战:既要准确识别血培养阴性但存在高危临床表现的新生儿以把握抗菌药物治疗时机,又需规避非感染新生儿的抗菌药物暴露风险。这一临床困境催生了 EOS 风险预测模型的开发,旨在保障 EOS 新生儿救治的同时减少抗菌药物过度使用。本研究系统评价新生儿 EOS 风险预测模型,有助于医务人员综合分析模型的预测效能、模型适用人群特征以及预测因子的临床可及性等关键差异,从而针对特定临床场景选择最优预测工具。值得强调的是,医疗机构在引入模型前,应首先基于本单位数据进行验证,以评估其可靠性和本地适用性,避免模型“盲目照搬”可能导致的误判,从而更好地指导临床决策。

3.5 局限性分析

本系统评价存在一定局限性:
①研究仅纳入了中、英文文献,可能存在发表偏倚。此外,纳入的预测模型偏倚风险较高,研究质量参差不齐,可能影响本研究结果的可靠性和外推性。
②由于纳入文献在研究对象、研究设计、数据来源等存在异质性,故仅对纳入研究进行了定性分析。
③所纳入的新生儿 EOS 风险预测模型普遍缺乏外部验证,限制了其在不同临床环境下的适用性。

综上所述,本研究纳入 14 项研究,共 19 个新生儿 EOS 风险预测模型,并对其基本情况进行了系统评价。结果显示,模型的预测性能良好,但整体偏倚风险较高,模型质量仍有提升空间。建议未来相关研究应依据 PROBAST 和 TRIPOD 以减少偏倚风险,开展多中心、前瞻性大样本的高质量研究,结合机器学习算法构建和优化新生儿 EOS 风险预测模型,并加强模型的外部验证与本土化应用,为临床提供高质量的决策依据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1770–1780.
- [2] Karinotaki C, Thomou C, Gkentzi D, et al. Neonatal sepsis: a comprehensive review[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 14(1): 6.
- [3] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(3): 223–230.
- [4] Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(8): 745–752.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华儿科杂志编辑委员会.新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024)[J].中华儿科杂志,2024,62(10): 931–940.
The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and management of neonatal bacteria sepsis (2024)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2024, 62(10): 931–940.
- [6] Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, et al. Association of infant antibiotic exposure with childhood health outcomes[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(1): 66–77.
- [7] Moons KGM, de Groot JAH, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist [J]. PLoS Med, 2014, 11(10): e1001744.
- [8] 陈香萍,张奕,庄一渝,等. PROBAST:诊断或预后多因素预测模型研究偏倚风险的评估工具[J].中国循证医学杂志,2020,20(6): 737–744.
Chen XP, Zhang Y, Zhuang YY, et al. PROBAST: a tool for assessing risk of bias in the study of diagnostic or prognostic multi-factorial predictive models[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2020, 20(6): 737–744.
- [9] Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): 51–58.
- [10] Puopolo KM, Escobar GJ. Early-onset sepsis: a predictive model based on maternal risk factors[J]. Curr Opin Pediatr, 2013, 25(2): 161–166.
- [11] Van der Ham DP, Van Kuijk S, Opmeer BC, et al. Can neonatal sepsis be predicted in late preterm premature rupture of membranes? Development of a prediction model[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 176: 90–95.
- [12] López-Martínez F, Núñez-Valdez ER, Lorduy Gomez J, et al. A neural network approach to predict early neonatal sepsis[J]. Comput Electr Eng, 2019, 76: 379–388.
- [13] Palatnik A, Liu LY, Lee A, et al. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at <32 weeks of gestation[J]. J Perinatol, 2019, 39(7): 949–955.
- [14] Hu JW, Qin XS. Bacteria profiles and risk factors for proven early-onset sepsis in preterm neonates[J]. Saudi Med J, 2021, 42(12): 1281–1288.
- [15] 冀敏,刘杰,李焕,等. NICU 早发型新生儿败血症发病预测模型建立[J].中华医院感染学杂志,2022,32(21): 3317–3320.
Ji M, Liu J, Li H, et al. Establishment of prediction model of early-onset neonatal sepsis in NICU[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(21): 3317–3320.
- [16] Stocker M, Daunhauer I, van Herk W, et al. Machine learning used to compare the diagnostic accuracy of risk factors, clinical signs and biomarkers and to develop a new prediction model for neonatal early-onset sepsis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2022, 41(3): 248–254.
- [17] 魏欣雨,张静,郝庆飞,等.预测极早产儿早发型败血症发生风险的列线图模型的构建[J].中国当代儿科杂志,2023,25(9): 915–922.
Wei XY, Zhang J, Hao QF, et al. Establishment of a nomogram model for predicting the risk of early-onset sepsis in very preterm infants[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 915–922.
- [18] Neal SR, Fitzgerald F, Chimhuya S, et al. Diagnosing early-onset neonatal sepsis in low-resource settings: development of a multivariable prediction model[J]. Arch Dis Child, 2023, 108(8): 608–615.
- [19] 杨添添,郝庆飞,张静,等.基于 Kaiser Permanente 败血症风险计算器的中国新生儿早发型败血症模型的建立[J].中华实用儿科临床杂志,2024,39(2): 123–127.
Yang TT, Hao QF, Zhang J, et al. Establishment of a Chinese neonatal model of early-onset sepsis based on the Kaiser Permanente sepsis risk calculator[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2024, 39(2): 123–127.
- [20] 弓培慧,贾晓云,申嘉欣,等.早产儿早发败血症影响因素及列线图模型构建[J].医学研究杂志,2024,53(2): 122–126.
Gong PH, Jia XY, Shen JX, et al. Factors affecting early-onset sepsis in preterm infants and construction of nomogram model[J]. Journal of Medical Research, 2024, 53(2): 122–126.

126.

[21] 丁杨, 方广东, 江敏. 早发型新生儿败血症发生的围生期危险因素调查分析及预测模型建立[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2024, 58(1): 53–58.

Ding Y, Fang GD, Jiang M. Investigation and analysis of perinatal risk factors for early onset neonatal sepsis and establishment of prediction model[J]. Journal of Harbin Medical University, 2024, 58(1): 53–58.

[22] Tan XF, Zhang XF, Chai J, et al. Constructing a predictive model for early-onset sepsis in neonatal intensive care unit newborns based on SHapley Additive exPlanations explainable machine learning[J]. Transl Pediatr, 2024, 13(11): 1933–1946.

[23] Tran NTH, Tran LC, Tran DL, et al. Utilizing predictive factors as a screening tool for early-onset sepsis in neonates[J]. Cureus, 2024, 16(8): e66312.

[24] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(1): 55–63.

[25] Belachew A, Tewabe T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 55.

[26] Wondifraw EB, Wudu MA, Tefera BD, et al. The burden of neonatal sepsis and its risk factors in Africa. a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2025, 25(1): 847.

[27] American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar score[J]. Pediatrics, 2015, 136(4): 819–822.

[28] Hofer N, Müller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis [J]. Pediatr Int, 2012, 54(4): 486–490.

[29] Zhuang L, Li ZK, Zhu YF, et al. Latency period of PROM at term and the risk of neonatal infectious diseases[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 12275.

[30] Lemma K, Berhane Y. Early onset neonatal sepsis and its associated factors: a cross sectional study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2024, 24(1): 617.

[31] Sorsa A. Epidemiology of neonatal sepsis and associated factors implicated; observational study at neonatal intensive care unit of Arsi university teaching and referral hospital, South east Ethiopia[J]. Ethiop J Health Sci, 2019, 29(3): 333–342.

[32] 吴娟, 谢妍, 廉伟, 等. 早发型新生儿败血症围生期危险因素

及病原菌分布[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(4): 304–308.

Wu J, Xie Y, Lian W, et al. Perinatal risk factors and pathogen distribution of neonatal early-onset septicemia[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(4): 304–308.

[33] An HM, Zheng W, Zhu QH, et al. A retrospective study of risk factors for early-onset neonatal sepsis with intrapartum maternal fever[J]. PeerJ, 2022, 10: e13834.

[34] Moftian N, Samad Soltani T, Mirnia K, et al. Clinical risk factors for early-onset sepsis in neonates: an international Delphi study[J]. Iran J Med Sci, 2023, 48(1): 57–69.

[35] 孙捷. 早期与晚期早产儿合并早发型败血症时的免疫功能特征比较[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(6): 542–544.

Sun J. Comparison of the characteristics of immune function between early and late preterm infant with early-onset sepsis [J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2017, 34(6): 542–544.

[36] Higgins R, Silver R. Maternal fever, prematurity and early-onset sepsis[J]. BJOG, 2017, 124(5): 784.

[37] Goyal M, Mascarenhas D, Rr P, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care testing of C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in neonates with clinically suspected sepsis: a prospective observational study[J]. Med Princ Pract, 2024, 33(3): 291–298.

[38] Worku M, Aynalem M, Biset S, et al. Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 411.

[39] Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, et al. Neonatal sepsis: within and beyond China[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(18): 2219–2228.

[40] Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, et al. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates[J]. Jt Comm J Qual Patient Saf, 2016, 42(5): 232–239.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:吴青青,李如月,闫英琪,等.新生儿早发型败血症风险预测模型的系统评价[J].中国感染控制杂志,2025,24(11):1584–1593. DOI:10.12138/j.issn.1671–9638.20252338.

Cite this article as: WU Qingqing, LI Ruyue, YAN Yingqi, et al. Risk prediction models for neonatal early-onset sepsis: a systematic review[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(11): 1584–1593. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20252338.